

Magnetic resonance renography: optimization and clinical orientation

Citation for published version (APA):

de Priester, J. A. (2003). *Magnetic resonance renography: optimization and clinical orientation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20030417jp>

Document status and date:

Published: 01/01/2003

DOI:

[10.26481/dis.20030417jp](https://doi.org/10.26481/dis.20030417jp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The parenchyma of the kidney is composed of two anatomically and functionally distinct substances: cortex and medulla. The cortex occupies the surface of the organ and has numerous inwards extensions called the renal columns. The medullary tissue consists of conical masses, the pyramids of Malpighi, which are situated more centrally between the renal columns. These structures reflect the anatomy of the functional units of the kidney, the nephrons, in which urine is formed.

Renal function can be affected by a variety of parenchymal disorders. Many of these cause substantial functional disturbances but do not present as macroscopically visible changes in morphology. The existence of such diseases dictates the need for diagnostic tests that should not only cover morphologic alterations but that should also reflect the functional status of the organ.

Vascular disease of the kidney also presents the need for a functional diagnostic test. The two most common types of renovascular disease that cause renal artery stenosis are atherosclerosis and fibromuscular dysplasia. By decreasing renal perfusion pressure and activation of the renin-angiotensine system, these diseases may cause renovascular hypertension (RVH). The differentiation between RVH and essential hypertension on anatomically oriented imaging studies such as angiography is difficult because patients with essential hypertension may develop secondary atherosclerotic stenosis of the renal arteries that looks identical on these studies. Such differentiation is important, however, because, in contrast with RVH, essential hypertension does not benefit from surgical or percutaneous interventions and because of the costs, risks of complications and limited patency of these measures.

Unfortunately, an accurate laboratory test or imaging technique that differentiates functional kidney diseases and that is capable to assess the functional relevance of a renal artery stenosis in terms of the existing hypertension is lacking. These limitations dictate the need for a more accurate functional test that provides the desired diagnostic value in both problem areas and this forms the basis for our interests in magnetic resonance renography.

MR-renography (MRR) is a new imaging technique that provides functional information in terms of changes in signal intensity of the kidney parenchyma in serially obtained images during the passage of an intravenously administered bolus of gadolinium-DTPA.

The high spatial resolution of the MR images allows the separate observation of the enhancement curves (renographs) of cortical and medullary structures, a feature that is not possible with other functional imaging techniques. This may be of importance in separating disease processes that affect these different parts of the kidney or renal transplant and the more detailed insight into renal physiology and patho-physiology may be of value in the diagnosis of renovascular hypertension.

Although various reports have suggested added value of MRR in the diagnosis of kidney disease, renal transplant disease and renovascular hypertension, various unsolved problems prevent MRR to develop from a theoretically promising technique into a mature and clinical usefull tool. The aims of this thesis were to address these problems, to optimize MRR data acquisition and data analysis and to present a first clinical orientation.

The optimization of MRR

Chapter 2 focused on the problem of obtaining valid medullary MR renographs. Generally, medullary MR renographs are obtained by selectively placing regions of interest (ROI) over the medullary pyramids and estimating time dependent changes in signal over these areas. This predisposes to signal contamination from volume averaging with cortical tissue located

in the renal columns surrounding the medullary pyramids. As a result, signals obtained from such ROIs are in fact a reflection of cortical as well as medullary function and the major hallmark of MRR, adequate corticomedullary functional differentiation, is lost.

A mathematical algorithm is proposed with which cortical signal contamination in medullary structures can be quantified and eliminated. This algorithm was tested in healthy volunteers and proved highly successful in generating true medullary renographs from corticomedullary ROIs that contained cortical tissue with variable fractional volumes to values as large as 64%.

In chapter 3 a computerized method of ROI placement and curve generation is presented. With this method, the kidney is automatically segmented from the image and two band shaped ROIs are generated. Cortical renographs are derived from the outer band that is situated over the peripheral cortex. The inner band is located more centrally and overlies the medullary pyramids and the cortical tissue in the renal columns. From this corticomedullary ROI, a medullary MR renograph is obtained with help of the algorithm presented in chapter 2. The only operator input required is exclusion of the hilar area.

In a group of renal transplant recipients who were examined twice, analysis of variance of the cortical and medullary curves demonstrated significant intraclass correlation. This means that the differences in signal curves between patients were larger than those observed per patient between examinations, indicating good reproducibility.

Because manual selection of ROIs is circumvented, this method results in shortened postprocessing time (taking less than 5 minutes) and minimum operator bias. Moreover, because larger amounts of medullary tissue are included, the obtained medullary signal curves are an optimal representation of medullary enhancement.

In chapter 4 the problem of quantification of cortical and medullary enhancement is addressed. The shape of the renal enhancement curve is complex and difficult to interpret quantitatively. Apart from the early cortical enhancement peak, which is sharp and easily discernible, enhancement is characterized by a complex pattern of shallow cortical and medullary peaks. In combination with the fair amount of noise in MR-renographs this makes it difficult to identify and quantify these peaks in terms of time of occurrence, height and shape.

We approached this problem with a curve fitting procedure that is based on a physiological model of renal enhancement. The model states that both cortical and medullary enhancement are characterized by three peaks and a tail. These assumptions are dictated by renal physiology and are confirmed by our own observations and observations by others. Each cortical and medullary enhancement peak reflects a discrete part of the physiological process of contrast agent bolus passage in the kidney and is fitted by a separate function. The parameters that define the shape, height and peak time of these functions are considered as descriptors of these particular physiological processes.

The method was tested on the enhancement data of 10 renal transplant recipients. In all patients the quality of fit was high and the enhancement parameters proved to be reproducible when the investigation was repeated.

Careful technical optimization of the algorithms described above and of a method for the correction of respiration induced positional change of native kidneys was reached as part of a parallel doctoral thesis study by Eelco Giele.

Clinical orientation

In chapter 5, the methods developed in the previous chapters were combined and applied in non-diseased and diseased renal transplant recipients. In patients with diseased renal

transplants the mean medullary nephronal washout rate and cortical arterial blood volume were lower than in patients with non-diseased renal transplants. The combination of these parameters was a strong predictor of renal transplant disease (area under ROC curve 0.98; 95% confidence interval 0.96-1.0).

A pathophysiologic interpretation of these results is speculative but the decreased cortical blood volume in diseased renal transplants could for instance indicate loss of vascular structures (necrosis), vasoconstriction or interstitial disease with secondary vascular compromise. The changes in the medulla can either be secondary to the events taking place in the cortex or be caused by medullary degeneration. The successful discrimination of diseased from non diseased renal transplants forms a first convincing proof of concept of the methods presented in the earlier chapters.

In chapter 6, native kidneys were studied. The respiration induced positional change in the images of these kidneys required correction, and a new algorithmic method for that correction was used. *This made it possible to extend the clinical orientation to a group of hypertensive patients with normal renal arteries and a group of patients with renovascular hypertension (RVH).* Patients with RVH had either atherosclerotic renal artery stenosis (RAS) or fibromuscular dysplasia (FMD).

In the first analysis the enhancement data of all patients with RVS (either RAS or FMD) were combined and compared to those of the patients with normal renal arteries. Patients with RVS demonstrated lower amplitudes of the peaks and tail of the medullary renogram. The cortical renograms were not significantly different. The most likely explanation of these results is a decreased renal blood flow and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with RVS.

In the second analysis the enhancement data of kidneys with FMD were compared to those of kidneys with RAS.

RAS was characterized by a lower amplitude of the first medullary nephronal peak, normalized to renal perfusion. This means that in patients with RAS, per volume of blood delivered to the kidney, smaller amounts of gadolinium are filtered into the nephrons. From the literature it can be inferred that the first medullary nephronal peak, normalized to renal perfusion, is proportional to the glomerular filtration rate. Most likely therefore, the observed differences reflect loss of renal function. This hypothesis was confirmed by laboratory data because patients with RAS had a significantly lower creatinine clearance than patients with FMD.

Although speculative, these interpretations are intriguing because they relate our findings to the pathophysiologic mechanism of renovascular hypertension and loss of renal function.

As stated in the conclusions in chapter 7, significant progress in the acquisition and analysis of MR renographic data is reached in this thesis. The findings of the clinical orientation are encouraging and indicate that MRR may well become a key instrument in the diagnostic workup of patients with functional kidney or renal transplant disease and in the detection of renovascular hypertension.

Samenvatting

Het nierparenchym is opgebouwd uit twee anatomisch en functioneel verschillende types weefsel: cortex en medulla. De cortex vormt het meest naar buiten gelegen deel van het orgaan en heeft een aantal naar binnen gerichte uitlopers, de columnae renales. Het medullaire weefsel bestaat uit een aantal kegelvormige structuren, de piramides van Malpighi, die zijn gelegen tussen de columnae renales. Deze structuren weerspiegelen de anatomie van de functionele eenheden van de nier, de nefronen, waarin de urine wordt gevormd.

De nierfunctie kan worden aangetast door verschillende parenchymateuze ziekten. Een aantal daarvan veroorzaakt functionele stoornissen maar presenteert zich niet als macroscopisch zichtbare veranderingen. Dergelijke aandoeningen doen de behoefte voelen aan diagnostische tests die niet alleen morfologische veranderingen detecteren maar die ook informatie verschaffen over de functionele status van de nier.

Een tweede reden voor functionele diagnostische tests zijn vasculaire ziekten van de nieren. De twee meest voorkomende renovasculaire aandoeningen die nierarteriestenosen veroorzaken zijn atherosclerose en fibromusculaire dysplasie. Door afname van de renale perfusie en activatie van het renine-angiotensine systeem kunnen deze ziekten renovasculaire hypertensie (RVH) veroorzaken.

Met anatomische afbeeldingen zoals angiografie is het moeilijk onderscheid te maken tussen RVH en essentiële hypertensie aangezien patiënten met essentiële hypertensie secundaire nierarteriestenosen kunnen ontwikkelen die er identiek uitzien als bij patiënten met RVH. Toch is een dergelijk onderscheid belangrijk aangezien chirurgische of percutane interventies van de arteriële stenosen bij essentiële hypertensie geen effect hebben op de bloeddruk terwijl dergelijke ingrepen, welke dus alleen zinvol zijn bij RVH, kostbaar zijn, risico's met zich meebrengen en op lange termijn een beperkt succes hebben.

Helaas bestaat er momenteel geen betrouwbare laboratoriumtest of beeldvormende techniek die in staat is functionele nieraandoeningen van elkaar te differentiëren of de relevantie van een nierarteriestenose voor de hypertensieve patiënt te bepalen. De behoefte aan zo'n test vormde de basis voor onze belangstelling voor magnetische resonantie renografie of, in het engels, Magnetic Resonance Renography, afgekort: MRR.

MRR is een nieuwe beeldvormende techniek die functionele informatie verstrekt in termen van veranderingen in signaalintensiteit van het nierparenchym tijdens de passage van een intraveneus toegediende bolus gadolinium-DTPA.

De hoge spatiële resolutie van het magnetische resonantiebeeld maakt het mogelijk afzonderlijke corticale en medullaire aankleuringskrommen (renogrammen) te genereren, iets dat met andere technieken niet mogelijk is. Dit kan van belang zijn om een onderscheid te kunnen maken tussen ziekten die deze delen van de nier (of niertransplantaat) op een verschillende manier aandoen. Bovendien kan er een verbeterd inzicht in de fysiologie en pathofysiologie worden bereikt welke van waarde kan zijn voor de diagnostiek van RVH.

Hoewel verschillende artikelen zijn gepubliceerd waarin toegevoegde waarde van MRR in de diagnostiek van nierziekten en RVH werd gesuggereerd, is tot nu toe de ontwikkeling van MRR tot een volwassen en klinisch bruikbare methode verhinderd door een aantal moeilijk oplosbare problemen. De doelstellingen van dit proefschrift waren deze problemen op te lossen door data acquisitie en analyse te optimaliseren en een eerste klinische oriëntatie van die techniek te tonen.

De optimalisatie van MRR

Hoofdstuk 2 richt zich op het probleem van het genereren van medullaire MR-renogrammen. In het algemeen worden deze verkregen door het selectief plaatsen van z.g. regions of interest (ROI) over de mergpiramiden en het bepalen van de verandering in signaalintensiteit in deze gebieden als functie van de tijd. Dit draagt het risico met zich mee van vermenging van het signaal met corticale structuren in de columnae renales die de mergpiramiden omgeven en die binnen het ROI vallen. De signalen verkregen uit dergelijke ROI's zijn een reflectie van zowel corticale als medullaire functie, wat betekent dat één van de kenmerken van MRR, het onderscheid tussen cortex en medulla, verloren gaat.

Om dit probleem op te lossen ontwikkelden wij een mathematisch algoritme waarmee vermenging van corticale en medullaire structuren kan worden gekwantificeerd en geëlimineerd. Dit algoritme werd getest bij een aantal gezonde vrijwilligers en bleek zeer succesvol in het genereren van medullaire renogrammen uit corticomedullaire ROIs waarvan de fractie corticaal weefsel varieerde en soms opliep tot 64 procent.

In hoofdstuk 3 wordt een gecomputeriseerde methode voor het plaatsen van ROIs en het genereren van renogrammen gepresenteerd. Met deze methodiek wordt de nier automatisch uit het beeld gesegmenteerd en worden twee bandvormige ROI's gegenereerd. Corticale renogrammen worden verkregen uit de buitenste band die is gepositioneerd over de perifere cortex. De binnenste band bevindt zich meer centraal en is gelegen over zowel de mergpiramiden als het corticale weefsel in de columnae renales. Uit deze corticomedullaire ROI wordt een medullair renogram verkregen met behulp van het algoritme uit hoofdstuk 2. De enige handmatige activiteit is de exclusie van de hilus van de nier.

In een groep niertransplantatiepatiënten die twee keer werden onderzocht toonde variantie-analyse van de twee onderzoeken een significante intraclass correlatie. Dit betekent dat het verschil in de renogrammen tussen verschillende patiënten groter was dan het verschil tussen de twee onderzoeken per patiënt. Dit resultaat duidt op een goede reproduceerbaarheid. Doordat met deze methode de handmatige selectie van ROIs kan worden voorkomen wordt de tijd die nodig is om de beelden te bewerken fors verkort (minder dan 5 minuten) en is de afhankelijkheid van de ervaring van de bediener minimaal. Bovendien zijn de verkregen medullaire renogrammen een nauwkeuriger representatie van medullaire aankleuring aangezien de nieuwe ROIs groter zijn en dus een grotere hoeveelheid medullair weefsel bevatten.

In hoofdstuk 4 wordt aandacht besteed aan het probleem van kwantificatie van corticale en medullaire aankleuring. De vorm van de aankleuringskrommes is complex en moeilijk kwantitatief te interpreteren. Met uitzondering van de eerste corticale piek, die scherp is en goed te onderscheiden, worden de krommes gekenmerkt door een complex patroon van overwegend vlakke corticale en medullaire pieken. In combinatie met de forse hoeveelheid ruis van MR-renogrammen maakt dit hun identificatie en kwantificatie in termen van tijd van optreden, hoogte en vorm moeilijk.

Wij benaderden dit probleem met een methode van curve-fitting die is gebaseerd op een fysiologisch model van de aankleuring. Dit model gaat er van uit dat corticale en medullaire aankleuring beide zijn gekarakteriseerd door een drietal pieken. Deze aanname is gebaseerd op de fysiologie van de nier en wordt bevestigd door eigen observaties en door observaties van anderen. Iedere corticale en medullaire piek geeft een apart gedeelte van het fysiologische proces tijdens de passage van de contraststof weer en wordt gefit door een aparte wiskundige functie. De parameters die deze functies definiëren in termen van vorm, hoogte en piek-tijd worden beschouwd als beschrijvers van de verschillende fases van dit fysiologische proces.

Deze methode werd getest op aankleuringsdata van 10 gezonde transplantatiepatiënten. In alle gevallen werd een goede kwaliteit van de fit gevonden en de aankleuringsparameters bleken reproduceerbaar wanneer het onderzoek werd herhaald.

Een nauwkeurige optimalisatie van bovengenoemde algoritmes en een methode ter correctie van ademhalings-geïnduceerde positieveranderingen van native nieren vormde een gedeelte van een parallel promotie onderzoek door Eelco Giele.

Klinische oriëntatie

In hoofdstuk 5 werden de methoden die in de daaraan voorafgaande hoofdstukken werden ontwikkeld gecombineerd en toegepast bij een aantal zieke en niet zieke niertransplantatiepatiënten. Bij patiënten met een ziek transplantaat waren de gemiddelde nefronale uitwassnelheid en het corticale bloedvolume lager dan bij patiënten met een gezond transplantaat. De combinatie van deze parameters bleek een zeer goede voorspeller van ziekte (oppervlakte onder de ROC curve 0,98; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,96 – 1,0). Hoewel een pathofysiologische interpretatie van deze bevindingen speculatief is kan het afgenomen corticale bloedvolume duiden op verlies van vaatstructuren (necrose), vasoconstrictie of interstitiële ziekten met secundaire afname van het vasculaire volume. De veranderingen in de medulla kunnen secundair zijn aan de veranderingen in de cortex of worden veroorzaakt door degeneratie van het medullaire parenchym. Het succesvolle onderscheid tussen zieke en niet zieke niertransplantaten vormt een eerste overtuigend bewijs van de bruikbaarheid van de methoden die werden gepresenteerd in de voorgaande hoofdstukken.

In hoofdstuk 6 werden native nieren onderzocht. De door de ademhaling geïnduceerde positieverandering van native nieren tijdens de scan maakte implementatie van een nieuwe algoritmische methode die daarvoor corrigeert noodzakelijk. De invoering ervan maakte het mogelijk de klinische oriëntatie uit te breiden naar een groep hypertensiepatiënten met normale nierarteriën en een groep met renovasculaire hypertensie (RVH). De patiënten met RVH hadden ofwel atherosclerotische nierarteriestenosen (RAS) of fibromusculaire dysplasie (FMD).

In de eerste analyse werden de data van alle patiënten met RVH (RAS of FMD) gecombineerd en vergeleken met de data van patiënten met normale nierarteriën. Patiënten met RVH lieten een lagere amplitude van de pieken en staart van de medullaire renogrammen zien, de corticale renogrammen waren niet verschillend. De meest waarschijnlijke verklaring voor deze bevindingen is een tragere bloeddoorstroming en activatie van het renine angiotensine systeem bij de patiënten met RVH.

In de tweede analyse werden de data van patiënten met FMD vergeleken met die van patiënten met RAS. RAS was gekenmerkt door een kleinere amplitude van de eerste nefronale medullaire piek, wanneer genormaliseerd werd op de renale perfusie. Dit betekent dat bij patiënten met RAS, per eenheid van bloedvolume afgeleverd aan de nier kleinere hoeveelheden gadolinium worden gefiltreerd in de nefronen. Uit de literatuur kan worden afgeleid dat de eerste medullaire piek, genormaliseerd op renale perfusie, proportioneel is aan de glomerulaire filtratiesnelheid. Het is dus het meest waarschijnlijk dat de gevonden verschillen verlies van nierfunctie weerspiegelen. Deze hypothese werd bevestigd door laboratoriumonderzoek waaruit bleek dat patiënten met RAS een significant lagere creatinineklaring hadden dan patiënten met FMD.

Hoewel speculatief is deze interpretatie intrigerend doordat ze onze bevindingen weet te relateren aan het pathofysiologische mechanisme van RVH en verlies van nierfunctie.

Concluderend, zoals weergegeven in hoofdstuk 7, is in dit proefschrift belangrijke vooruitgang geboekt met de acquisitie en analyse van MRR data. De resultaten van de klinische oriëntatie zijn bemoedigend en geven aan dat MRR een belangrijk instrument kan worden in het diagnostische proces bij patiënten met functionele aandoeningen van nieren en niertransplantaten en bij de detectie van renovasculaire hypertensie.